

## **Production of inorganic nanoparticles that can be fluoresced comprising host material containing dopant comprises using organic solvent for liquid phase synthesis of particles**

**Publication number:** DE10111321

**Publication date:** 2002-05-23

**Inventor:** HAUBOLD STEPHAN (DE); BOBBERT CORNELIUS (DE); HAASE MARKUS (DE); STOECKELHUBER BEATE M (DE)

**Applicant:** NANOSOLUTIONS GMBH (DE)

**Classification:**

**- international:** **C09D11/00; C09K11/08; G01N21/64; C09D11/00; C09K11/08; G01N21/64;** (IPC1-7): B82B3/00; A61K49/18; B01J13/00; G01R33/58; H01F1/44

**- European:** C09D11/00B; C09K11/08; G01N21/64H; Y01N2/00

**Application number:** DE20011011321 20010308

**Priority number(s):** DE20011011321 20010308; WO2000DE03130 20000908

*Report a data error here*

### **Abstract of DE10111321**

Production of inorganic nanoparticles that can be fluoresced consisting of a host material containing a dopant comprises using an organic solvent for liquid phase synthesis of the particles.

.....  
Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



19 **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 101 11 321 A 1**

51 Int. Cl. 7:  
**B 82 B 3/00**  
A 61 K 49/18  
G 01 R 33/58  
H 01 F 1/44  
B 01 J 13/00

21 Aktenzeichen: 101 11 321.8  
22 Anmeldetag: 8. 3. 2001  
43 Offenlegungstag: 23. 5. 2002

**DE 101 11 321 A 1**

30 Unionspriorität:  
PCT00/03130 08. 09. 2000 DE  
71 Anmelder:  
Nanosolutions GmbH, 22085 Hamburg, DE  
74 Vertreter:  
Reinhardt, T., Dipl.-Phys., Pat.-Anw., 34117 Kassel

72 Erfinder:  
Haubold, Stephan, Dr., 22085 Hamburg, DE;  
Bobbert, Cornelius, 23560 Lübeck, DE; Haase,  
Markus, Dr., 22457 Hamburg, DE; Stoeckelhuber,  
Beate M., Dr., 23562 Lübeck, DE  
56 Entgegenhaltungen:  
US 54 56 986 A  
US 49 98 065  
WO 00 56 837 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Paramagnetische Nanopartikel

57 Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung und Verwendung von Nanopartikeln, insbesondere von paramagnetischen Nanopartikeln, und deren Verwendung als Kontrastverstärker für NMR-basierte Untersuchungsmethoden. Erfindungsgemäß findet eine deutliche Kontrastverstärkung (z. B. 100 bis 200%) statt. Wässrige oder organische Synthese führt zu eng größenverteilten, kleinen Nanopartikeln, die außerdem für viele andere technische Anwendungen vorteilhaft einsetzbar sind.

**DE 101 11 321 A 1**

## STAND DER TECHNIK

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die verbesserte Herstellung von Nanopartikeln und insbesondere die Verwendung von paramagnetischen Nanopartikeln als Kontrastverstärker für NMR-basierte Untersuchungsmethoden.

[0002] Nanopartikel können durch Herstellungsverfahren des Standes der Technik noch nicht effizient in eng definierten Größenbereichen geringer Grösse, etwa wenige Nanometer, z. B. 4 nm groß, hergestellt werden. Dies wäre jedoch für viele technische Anwendungen wünschenswert. Diese allgemeine Aufgabe wird von der vorliegenden Erfindung gelöst.

[0003] Obwohl die vorliegende Erfindung einen großen Schutzzumfang sowohl hinsichtlich der Breite der beanspruchten Stoffe als auch hinsichtlich der vielen denkbaren Anwendungen aufweist, wird sie im folgenden anhand eines speziellen Standes der Technik von diesem abgesetzt. Dieser Stand der Technik wird vom Gebiet der Kern(-magnetischen) Resonanz, der sogenannten NMR (Nuclear Magnetic Resonance) gebildet.

[0004] Dieser Bereich der Technik findet als Methode Einsatz vor allem in der diagnostischen Medizin, aber etwa auch in der Materialforschung und -prüfung.

[0005] Im Rahmen seiner praktischen Anwendung zeichnet sich die NMR durch ihre Eigenschaft der nicht-invasiven Untersuchung aus. Das Verfahren basiert auf der Ermittlung der von Gewebe zu Gewebe unterschiedlichen Verteilung von Wasserstoffatomen und kommt in der Medizin als MRT (Magnetresonanztomographie) zum Einsatz. Für eine kurze thematische Einführung wird verwiesen auf: "Schild Prof. Dr. Hans H.: MRI made easy, Schering Aktiengesellschaft, 1990. ISBN 3-921817-41-2".

[0006] Wesentlich bei dieser Technik ist das Element Wasserstoff. Es besitzt ein Proton (Kernladungszahl  $Z = 1$ ) und verfügt wie alle Elemente mit ungerader Kernladungszahl über einen als Kernspin bekannten Impuls in Form einer Eigendrehung des einzelnen Atoms. Diese Drehung erzeugt ein magnetisches Moment, das das betreffende Atom zum magnetischen Dipol macht. In einem Volumen von Wasserstoffatomen sind die magnetischen Momente jedoch regellos ausgerichtet.

[0007] Legt man jedoch künstlich ein äußeres, statisches Magnetfeld an, so richten sich die Atomkerne an den Magnetlinien aus. Sie lagern dann parallel oder antiparallel zur Achse des äußeren Magnetfeldes. Mit der sog. Larmorfrequenz kreisen die Atome um die Magnetfeldlinien des Hauptfeldes, die meisten Kerne richten sich dabei parallel (energieärmerer Zustand) zum äußeren Magnetfeld aus, eine geringere Anzahl antiparallel. Somit existiert ein magnetisches Summationsmoment in z-Richtung (Richtung der Magnetfeldlinien des äußeren Feldes), und die in der xy-Ebene liegenden Anteile heben sich bei vektorieller Addition auf.

[0008] Legt man nun ein elektromagnetisches Wechselfeld (HF-Radiowelle) exakt in der Larmorfrequenz an, so kommt es aufgrund von Energieübertragung (Resonanz) zu einer Auslenkung des magnetischen Summationsmoments aus der z-Richtung, wobei die Dauer des Impulses des angelegten Wechselfeldes sowie dessen Amplitude den Winkel bestimmen, um den der Summationsvektor ausgelenkt wird.

[0009] Bei Aussetzen des Wechselfeldimpulses, führt die "Zurücklenkung" des Summationsvektors senkrecht zur xy-Ebene, also wieder parallel zur z-Richtung, zu einem Wechselstrom, der mithilfe einer Spule gemessen werden kann.

[0010] Regelmäßig von Interesse sind hierbei zwei Parameter, jeweils ausgedrückt als Zeit: So beschreibt die sog. Längs- oder Spin-Gitter-Relaxationszeit T1 die Zeitkonstante der Rückkehr der z-Komponente des Summenvektors in seine Ausgangslage. Die sog. Quer- oder Spin-Spin-Relaxationszeit T2 beschreibt feldinhomogenitätsbedingte und relaxationsbedingte Dephasierungen.

[0011] Die Relaxationszeit ist von der angelegten Feldstärke und von der Art des Gewebes abhängig. Anhand der Relaxationszeit kann man Unterschiede in der Art des Gewebes feststellen. Eine ortsauflösende Messung wird dadurch erreicht, dass man kein homogenes Magnetfeld anlegt, sondern ein Gradientenfeld. Man erreicht durch dieses Vorgehen, dass die Larmorfrequenz, die proportional zum angelegten Feld ist, in jeder (dünnen) Schicht des zu untersuchenden Gewebes unterschiedlich groß ist und ein NMR-Signal deshalb eindeutig einer Gewebsschicht zugeordnet werden kann.

[0012] Die Anwendung der NMR-Technik hat sich im Rahmen der Medizin neben dem bekannten Einsatz als MRT auf folgende Einsätze ausgeweitet:

[0013] Magnetresonanztomographie (MRS): Hierbei handelt es sich um eine Untersuchung, die auch biochemische Informationen liefert. So sind bei dieser Methode definierte Metabolite signalgebend. Ihre Konzentration kann wahlweise graphisch als Spektrum oder helligkeitskodiert mit morphologischen MRT-Bildern überlagert werden (s. Thurn und Bücheler, Einführung in die radiologische Diagnostik, Thieme-Verlag, 1998).

[0014] Magnetresonanztomographie (MRA): Veränderungen des MRT-Signals durch den Blutstrom aufgrund bewegter Spins führen zu einer zusätzlichen Information, die hier Grundlage für die Gefäßdarstellung bildet.

[0015] Kardiomagnetresonanztomographie: Die Diagnose von Herzerkrankungen basiert hier nicht ausschließlich auf morphologischer Bildinformation, sondern ist mit funktionellen Analysen gekoppelt. Diese Koppelung resultiert aus einer EKGgetriggerten MRT-Untersuchung des Herzens, eine spätere Rekonstruktion (etwa in Form einer 3dimensionalen Ansicht) lässt funktionelle Schwächen des Herzens erkennen.

[0016] MR-Funktional-Imaging: Aktivierte Hirnareale lassen aufgrund eines erhöhten Blutflusses und eines höheren Sauerstoffverbrauchs eine erhöhte T2-Zeit messen und werden in T2-gewichteten Sequenzen damit geringfügig signalintensiver.

[0017] Ein Subtraktionsbild der Zustände mit und ohne Aktivität erlaubt aktivierte Areale zu erkennen.

[0018] Eine MRT-Untersuchung besteht in der Regel aus mindestens einer T1-gewichteten sowie einer T2-gewichteten Serie. Es hat sich bei vielen Fragestellungen jedoch etabliert, an diese beiden Untersuchungen eine T1-Gewichtung mit Kontrastmittelgabe anzuschließen.

[0019] In etwa einem Drittel der MR-Untersuchungen werden Kontrastmittel eingesetzt. Sie verkürzen die T1- und T2-Relaxationszeiten in Geweben mit dem Zweck, den Gewebekontrast zu erhöhen und somit sowohl Anatomie und physiologische Abläufe besser beurteilen zu können, als auch pathologische Befunde klarer darstellen zu können.

[0020] Der Mechanismus der Kontrastanhebung im Bereich der NMR mithilfe eines Kontrastmittels basiert auf dem Vorhandensein eines ungepaarten Elektrons. Dieses Elektron hat ein magnetisches Moment, das etwa 1000 mal stärker ist als das eines Protons. Dieses Moment führt zu einer rascheren Veränderung des lokalen Magnetfeldes. Die Dipole von ungepaarten Elektronen haben eine erheblich stärkere magnetische Suszeptibilität, wenn sie in dicht gepackten kristallinen Strukturen angeordnet sind. Diese Sub-

stanzen werden als superparamagnetisch bezeichnet, mit einer 100- bis 1000-fach höheren magnetischen Suszeptibilität als paramagnetische Substanzen. Sie haben einen deutlich größeren Effekt auf den Bildkontrast (T2-Verkürzung) als paramagnetische Substanzen.

**[0021]** Auch zur Erhöhung der Signalintensität lassen sich paramagnetische Substanzen einsetzen. Sie sind bereits in geringer Konzentration in der Lage, die Signalintensität anzuheben. In höherer Konzentration erreicht die Signalstärke ein Plateau, um bei weiterer Konzentrationserhöhung wieder abzufallen. Dies gilt für T1- wie T2-gewichtete Aufnahmen annähernd gleich, wobei das beschriebene Plateau mit anschließendem Abfall der Signalintensität in der T1-Aufnahme bei zunehmender Kontrastmittelkonzentration eher erreicht wird.

**[0022]** Bei der Suche nach Kontrastmitteln hat man im Stand der Technik mit freien Ionen der Übergangselemente (Mn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Cr<sup>3+</sup> u. a.) untersucht, musste jedoch weitergehende Pläne bezüglich des Einsatzes solcher Ionen schnell wegen ihrer zu großen Toxizität im Körper und ihrer schlechten Löslichkeit im Bereich des physiologischen Blut-pHs (7,35–7,45) wieder aufgeben.

**[0023]** Im Rahmen der NMR haben sich heute im medizinischen Bereich wegen ihrer guten Kontrastmittelfähigkeit hauptsächlich Gadolinium-haltige Kontrastmittel etabliert.

**[0024]** Da das Gadoliniumion in Form seines Chlorids, Sulphats oder Acetats jedoch toxisch wirkt und im retikuloendothelialen System (Monozyten-Makrophagensystem) sowie in Leber, Knochen und Milz angereichert wird, wird es stets in Form eines Chelats appliziert, etwa als Gadolinium-Diäthylentraminpentaacetat (Gd-DTPA).

**[0025]** In seiner chemischen Struktur sitzt das Gadolinium 3+ Ion relativ dicht umgeben von anderen Molekülen inmitten des Chelats. Das Gadolinium-Ion hat insgesamt neun Koordinationsstellen.

**[0026]** Um kontrasterhöhend zu wirken, muss an das Gadolinium-Ion ein Wassermolekül **12** anbinden, damit der Abstand zwischen Wasserstoffkernen und dem Gd-Ion klein genug ist.

**[0027]** Nachteilhaft ist die starke Abschirmung des Gadolinium-Ions nach aussen durch den Chelatbildner. Dies behindert den freien, für die Kontrastverstärkung notwendigen Zugang von Wassermolekülen an das Gadolinium-Ion. Bricht man die Chelatbindung auf, so besteht die unmittelbare Gefahr der Freisetzung des toxischen Gadolinium-Ions, und eine Schädigung des Organismus wäre absehbar. Dem System "Gadolinium plus Komplexbildner" sind daher natürliche Grenzen bezüglich der NMR relevanten kontrastverstärkenden Wirkung gesetzt.

**[0028]** In dieser komplexgebundenen Form zirkuliert Gadolinium rein extrazellulär (Gefäße und Interstitium) und kann auch die (intakte) Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Ebenso wenig findet eine Penetration des Zellinneren statt. Zurückgeführt wird dieses Verhalten auf die ausgeprägte Hydrophilie der Verbindung.

**[0029]** Die Ausscheidung erfolgt durch glomeruläre Filtration über die Niere mit einer Halbwertszeit von etwa 90 min. Tubuläre Sekretion oder Resorption wurde nicht beobachtet. Gd-Chelate können daher theoretisch als Kontrastmittel für MRT-Urogramme verwendet werden. Die Dialysierbarkeit von Gd-DTPA ist im gleichen Maße gegeben, die Ausscheidung erfolgt in etwa derselben Zeit wie es bei Nierengesunden der Fall ist.

**[0030]** Die Bindung im Chelat gilt als ausreichend stabil, die Stabilitätskonstante wird mit 10<sup>22</sup> angegeben. Eine Lebensdauer dieser Verbindung wird für fünf Jahre garantiert.

**[0031]** Gd-DTPA ist am Markt kommerziell beispielsweise unter der Produktbezeichnung "Magnevist<sup>TM</sup>" erhält-

lich. Eine Beschreibung dieses Kontrastmittels hinsichtlich seiner Wirkungsweise als Kontrastverstärker findet sich in "Felix Roland, Heshiki Atsuko et.al., (Herausgeber): "Magnevist", Blackwell Science, 3. Auflage 1998, S. 1 bis 27."

5 Insoweit kann zum allgemeinen Verständnis und zu weiteren technischen Einzelheiten darauf Bezug genommen werden.

**[0032]** Gd-DTPA in freier Form bindet Calcium und Magnesium, jeweils in ionisierter Form, was eine drastische Verschiebung im Elektrolythaushalt bedeutet, und etwa zu Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzstillstand führen kann.

**[0033]** In biochemischen Tests hat sich Gd-DTPA bisher als durchaus inert gezeigt, Verdrängungen aus dieser Verbindung durch andere Ionen sind noch nicht beobachtet worden. Metabolite dieser Verbindung sind ebenfalls noch nicht bekannt wie Formänderungen. Ein Restrisiko für den Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

**[0034]** Desweiteren ist Gd-DTPA in der Anwendung in der medizinischen Diagnostik aufgrund des teuren Komplexbildners und den hohen Ansprüchen an die Reinheit sehr teuer.

**[0035]** Außerordentlich wünschenswert in bestimmten Situationen der medizinischen Praxis ist es jedoch, den Kontrast im Rahmen der Bildgebung zu erhöhen, da damit die Messergebnisse als Basis für die medizinische Diagnostik klarer darstellbar und damit einfacher zu interpretieren sind.

**[0036]** Desweiteren ist es wünschenswert, neben der arteriellen/venösen Applikation ein Kontrastmittel für die orale Applikation in der medizinischen NMR Diagnostik zur Verfügung zu haben. Dies ist derzeit mit Gd-DTPA nicht wirtschaftlich darstellbar, da die Menge des einzunehmenden Kontrastmittels bei oraler Applikation signifikant höher ist als bei arterieller/venöser Applikation. Eine orale Applikation von Gd-DTPA ist daher zu teuer.

#### VORTEILE DER ERFINDUNG

**[0037]** Nanopartikel gemäß Anspruch 1, 2 oder weiteren Nebenansprüchen weisen gegenüber den bekannten Lösungsansätzen die Vorteile auf, dass sie eng grössenverteilt – mittlere Abweichungen um 1 nm mit geringer Größe, beispielsweise in einem Bereich zwischen 2 und 15 nm herstellbar sind, dass sie nicht agglomerieren und daher für vielerlei technische Anwendungen – nicht beschränkt auf NMR-spezifische Anwendungen – sehr gut geeignet sind.

**[0038]** Bezogen auf NMR-spezifische Anwendungen haben paramagnetische Nanopartikel – hergestellt nach der vorliegenden Erfindung oder nach anderen Herstellungsverfahren vom Stand der Technik den Vorteil, dass sie die medizinische MRT Diagnostik mit kontrastverbesserten Bildern versorgen können, dass sie die Kosten beträchtlich senken können und eine Gefährdung der Gesundheit des Menschen durch Toxizität des Kontrastmittels verringern. Verfahren, die sich durch freies DTPA ergeben können, sind bei der erfindungsgemäßen Verwendung von Nanopartikeln ohne DTPA-Komplex zwangsläufig ausgeschlossen. Auch liegt das den Nanoteilchen zugrunde liegende Seltenerd-Element nicht in freier Form vor, sondern eingebaut in ein Kristallgitter, so dass eine Wechselwirkung mit dem Körper des Patienten aufgrund der geringen Löslichkeit nicht möglich ist.

**[0039]** Zwei Syntheseverfahren – einerseits mit Wasser und andererseits mit organischem Lösungsmittel – werden für die Nanopartikel erfindungsgemäß vorgestellt. Sie führen beide zu Nanopartikeln aus einem engen Größenbereich, die nicht agglomerieren und in beliebigen Trägerfluiden homogen verteilbar sind – was für viele Anwendungen eine

unverzichtbare Voraussetzung ist.

**[0040]** Dabei sind die Herstellungsschritte nicht spezifisch für NMR taugliche Nanopartikel mit Kontrastverstärkender Wirkung. Es können ebenso andere Wirkungen physikalischer oder chemischer Art erzielt werden, etwa Fluoreszenz,

**[0041]** Gemäß weiteren Nebenaspekten der vorliegenden Erfindung können mit den erfindungsgemäßen Nanopartikeln etliche weitere Anwendungsbereiche und Vorteile erzielt werden, die sämtlich auf charakteristischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Nanopartikel beruhen:

- a. ihrer hervorragenden Kernresonanzfähigkeit bei signifikant weniger Materialeinsatz als im Stand der Technik, und
- b. einer homogenen Verteilungsmöglichkeit der Nanopartikel in irgendeinem Stoff.

**[0042]** So können beliebige Flüssigkeiten, beispielsweise als Zwischenprodukt bei der Herstellung irgendeines daraus zu formenden Gegenstandes mit erfindungsgemäßen Nanopartikeln versetzt werden und später mit NMR-basierten Untersuchungsverfahren auf nahezu beliebig kleine Materialfehler wie etwa Luft einschüsse darin, etc., untersucht werden. Solche Flüssigkeiten werden hierin auch als Werkstoff-Flüssigkeiten bezeichnet.

**[0043]** Ein Hauptaspekt der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von paramagnetischen Nanopartikeln zum Ziel der Erhöhung des Kontrastes bzw. zur Veränderung der Relaxationszeit eines zu untersuchenden Materials oder Gewebes. Eine bevorzugte Verwendung zielt auf eine Verwendung als MRT-Kontrastmittel in der medizinischen Diagnostik ab.

**[0044]** In vorteilhafter Weise benötigt der Einsatz der erfindungsgemäßen Nanopartikel keine Komplexbildner, um die Toxizität des Kontrastmittels zu verhindern, da der kontrasterhöhende Stoff- beispielsweise Gadolinium fest in ein Kristallgitter, etwa wie  $\text{GdPO}_4$  in ein Monazitgitter, eingebaut ist. Trotz des stabilen Einbaus des kontrasterhöhenden Stoffes in ein Gitter ist dennoch gewährleistet, dass wegen des hohen Anteils an Oberflächenatomen mehr freie Koordinationsstellen für Wasserstoffatome vorhanden sind als im Stand der Technik (1/9).

**[0045]** Beispielsweise sitzen bei  $\text{GdPO}_4$  Nanopartikeln eines Durchmessers von 5 Nanometern ca. 40% aller Atome an der Oberfläche. Wenn das gesamte Nanopartikel nun aus 10000 Atomen besteht, so ergeben sich ca. 4000 Oberflächenatome. Davon beträgt der Anteil von Gadoliniumatomen bei  $\text{GdPO}_4$  genau 20%. So bieten etwa 800 Gd-Atome für Wasserstoffatome. Hin zu kleineren Nanopartikelgrößen verbessert sich das Ergebnis noch weiter.

**[0046]** Bei gleicher absoluter Menge an kernresonanzverstärkendem Stoff, etwa Gadolinium in Form von Gadoliniumphosphat, ergeben sich erfindungsgemäß wesentlich mehr reaktive Gadoliniumzentren an der Oberfläche der Nanopartikel als im Komplexbildner vom Stand der Technik. Daher kann bei Verwendung des erfindungsgemäßen, nanopartikelbasierten Kontrastmittels die Dosis erniedrigt oder bei gleicher Materialdosis die Meßzeit verringert werden.

**[0047]** Weiter besteht die Möglichkeit, auf andere, ggf. preisgünstigere Substanzen als Gadolinium mit an sich geringer Kontrastwirkung zurückzugreifen, wenn durch den Einbau in Nanopartikel der Effekt rekompensiert wird.

**[0048]** In den Unteransprüchen finden sich vorteilhafte Weiterbildungen und Verbesserungen des jeweiligen Gegenstandes der Erfindung.

**[0049]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist

dadurch gekennzeichnet, daß in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren Metallchloride zur Gewinnung des kationischen Bestandteils des Gitters, oder ein Phosphat zur Gewinnung seines anionischen Bestandteils verwendet werden, und ein Säurefänger, bevorzugt ein Amin, besonders bevorzugt Tioctylamin ( $\text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{N}$ ) zur Synthese hinzugefügt wird. Verwendet man Chloridsalze, liegt die Ausbeute des Materials, bezogen auf die Menge der eingesetzten Metallsalze bei ca. 80%, was ein Herstellungsverfahren im industriellen Maßstab ermöglicht. Damit läßt sich in vorteilhafter Weise ein Gitter mit einem Seltenerd-kation und anionischem Phosphat herstellen.

**[0050]** Setzt man als Lösungsmittel für die Reaktion einen Phosphorsäureester ein, läßt sich das Wachstum der Nanopartikel kontrollieren. Die Verwendung eines Phosphorsäureesters liefert eine hohe Ausbeute eng Größenverteilter Nanopartikel. Der Phosphorsäureester kann dabei sowohl stöchiometrisch in einem Verhältnis Metallchlorid : Phosphorsäureester von 1 : 1 bis zu einem Verhältnis von 1 : unendlich eingesetzt werden.

**[0051]** Es können jedoch auch die in der gleichzeitig abhängigen PCT-Anmeldung PCT/DE 00/03130 mit dem Titel "Dotierte Nanopartikel", sowie deren Fortsetzungsanmeldung, beide vom gleichen Anmelder, offenbarten Substanzen als Lösungsmittel bei der Gewinnung der erfindungsgemäßen Nanopartikel verwendet werden.

**[0052]** Der aus dem Verfahren gewonnene Nanopartikelstoff kann nach Ausfällen und Trocknen, beispielsweise durch Heißluft als weich zerbröselbares, sehr feinkörniges Pulverkonzentrat vorliegen, das dann seinerseits in eine Vielzahl von Trägerstoffen, insbesondere Trägerflüssigkeiten oder Werkstoff-Flüssigkeiten eingebettet werden kann, je nachdem, wie es der jeweilige Anwendungsfall erfordert. Damit können die Nanopartikel neben der Verwendung als Kontrastmittel auch in beliebige andere, insbesondere durch Giessen und andere formende Prozesse hergestellte Gegenstände, auch Folien, etc., eingearbeitet werden.

**[0053]** Ist der Schmelzpunkt des Werkstoffes zu hoch, so daß durch die hohe Schmelztemperatur die vorteilhaften Eigenschaften der Nanopartikel verlorengehen, so können die Nanopartikel durch Einwalzen fest mit der Oberfläche verbunden werden.

**[0054]** Bei Werkstoffen mit niedrigerem Schmelzpunkt kann durch Verrühren der Trägerflüssigkeit mit dem Werkstoff eine homogene Mischung erzielt werden, die später unter anderem zur zerstörungsfreien Werkstoffprüfung ausgenutzt werden kann.

**[0055]** Die Synthese der erfindungsgemäßen Nanopartikel kann auf organischer Basis oder auf wässriger Basis erfolgen. Beide Syntheseverfahren sind in der gleichzeitig abhängigen, internationalen Anmeldung PCT/DE 00/03130 mit dem Titel "Dotierte Nanopartikel", sowie deren Fortsetzungsanmeldung, beide vom gleichen Anmelder, für eine große Anzahl unterschiedlicher Nanopartikel, insbesondere mit verschiedenen Dotierungen offenbart. Die Priorität dieser Anmeldung wird hierin zumindest für die Herstellungsverfahren und daraus resultierenden Produkte beansprucht. Ebenso können die dort offenbarten Herstellungsverfahren zur Herstellung von nicht-dotierten Nanopartikeln herangezogen werden, wie es vom Fachmann leicht erkannt werden kann, da die Dotierung der Nanopartikel nicht wesentlich ist für deren größengezielte Synthese, sei es eine organische oder wässrige.

**[0056]** In besonders vorteilhafter Weise können die hierin offenbarten und/oder beanspruchten Substanzen auch mit der wässrigen Synthese hergestellt werden, wie sie in der gleichzeitig abhängigen, deutschen Patentanmeldung DE 100 58 544.2 mit dem Titel "Phasentransfer von Nanop-

artikeln", vom gleichen Anmelder offenbart ist.

[0057] Anhand der verschiedenen variierbaren Ausgangsstoffe ergeben sich erfindungsgemäß eine große Auswahl an Stoffen, enthaltend Nanopartikel mit Seltenerdverbindungen und insbesondere paramagnetische Nanopartikel, die vorzugsweise aber nicht ausschließlich herstellbar sind mit dem Verfahren, wie sie in den Ansprüchen definiert sind.

[0058] Je nach chemischen und physikalischen Eigenschaften lassen sich diese Stoffe dann einer wirtschaftlichen Verwendung zielgerichtet zuführen. NMR Untersuchungen im Rahmen einer MRT und solche zur zerstörungsfreien Werkstoffprüfung sind dabei die wesentlichen, derzeit erkennbaren Anwendungen für die paramagnetischen Nanopartikel. Weitere Anwendungen sind die in der oben erwähnten, internationalen Anmeldung genannten, die im Zusammenhang mit optischen (UV, VIS oder NIR) Eigenschaften der Nanopartikel, insbesondere der Fluoreszenzeigenschaften stehen.

[0059] Wenn der Stoff Nanopartikel in einem Größenbereich von 1 bis 1000 nm, bevorzugt 1 bis 500 nm, noch bevorzugter 1 bis 100 nm, noch mehr bevorzugt 1 bis 20 nm, und am meisten bevorzugt 4 bis 5 nm mit einer Standardabweichung geringer als 30%, bevorzugt geringer als 10% enthält, dann kann die Effizienz der jeweilig angestrebten Wirkung der Nanopartikel verstärkt werden, wie es oben bereits beschrieben wurde. Auch sehr feine und gleichmäßige Verteilungen der Nanopartikel in anderen Trägerstoffen oder Werkstoffen sind damit möglich. Dadurch wird die jeweils angestrebte technische Wirkung wirtschaftlich effizient eingesetzt.

[0060] Wenn der Stoff, insbesondere als Kontrastmittel verwendet, eine Phosphatverbindung enthält, ergibt sich der Vorteil einer relativ einfachen Herstellung und geringer Toxizität.

[0061] Aufgrund der guten Wirkung als Kontrastverstärker eignen sich Kontrastmittel enthaltend Gadoliniumphosphatnanopartikel in besonderem Maße für die medizinische MRT-Anwendung. Aber auch Neodymophosphat- und Europiumphosphatnanopartikel sind geeignet.

[0062] Die erfindungsgemäßen Nanopartikel eignen sich ebenso als Antikörper-Markierung für in vitro durchgeführte NMR Verfahren. Ebenso können Krebs- oder Entzündungszellen im Rahmen der Histologie nach Verfahren des Standes der Technik markiert werden. Hierbei werden sehr dünne, dem Patienten entnommene Gewebeschichten behandelt. Im Stand der Technik gelang dies bisher nur mit fluoreszierenden Markierungsnanopartikeln. Erfindungsgemäß könnte das Antikörpernachweisverfahren analog mit NMR sensitiven Nanopartikeln modifiziert werden.

[0063] Weitere Anwendungen sind: Verwendung der erfindungsgemäßen Nanopartikel als MRT-Kontrastmittel zur in vivo Untersuchung zum Nachweis von Antikörpern durch Kopplung der Nanopartikel an diese. Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Nanopartikel als NMR und MRT Antikörpermarkierung zugleich. Die erfindungsgemäßen Nanopartikel eignen sich als NMR und MRT Antikörpermarkierung in vitro und als MRT Antikörpermarkierung in vivo. Durch die zusätzliche NMR Analysierbarkeit ergibt sich eine bessere Eigenschaft als Diagnostikum im Hinblick auf ein exakteres Meßergebnis, als mit Fluoreszenz erzielbar. Die gleichzeitige in vivo und in vitro Verwendung erspart dem Hersteller der Antikörper Kosten für die Entwicklung eines Antikörpers für den jeweils anderen Verwendungszweck.

[0064] Wenn die erfindungsgemäß hergestellten Nanopartikel in eine Trägerflüssigkeit eingebracht werden, können sie in einem vorgegebenen Anteil verdünnt und in einem anderen Medium wie etwa Gummi, Polymere, etc., verteilt

werden.

[0065] Darauf basiert dann eine erfindungsgemäße Verwendung dieser Flüssigkeit zur Herstellung von form- und gießbaren Gegenständen, die später per NMR-Verfahren auf Störstellen im Materialinneren untersucht werden können, etwa hochbelastbare Fahrzeugreifen, oder Dichtungsmaterial, etc.

## ZEICHNUNG

[0066] Ausführungsbeispiele der Erfindung sind teilweise in der Zeichnung dargestellt und in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert.

[0067] Es zeigt:

[0068] Fig. 1 eine Meßkurvenschar: Signalstärke über verschiedenen T1-Zeiten mit verschiedenen Gewichtsprozent-Anteilen von Neodymophosphatnanopartikeln als kontrastverstärkende Substanz bei MRT Messungen.

## BESCHREIBUNG DER AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

[0069] Im folgenden wird ein wesentlicher Aspekt der Erfindung näher erläutert, der zu den erfinderischen Vorteilen insbesondere in Bezug auf eine verbesserte MRT Diagnostik oder allgemein NMR Untersuchbarkeit beiträgt.

[0070] Nanopartikel befinden sich bezüglich ihrer Größe im Grenzbereich zwischen einzelnen Molekülen und makroskopischen Festkörpern mit typischerweise 10 bis 1000 Atomen. Nanopartikel können insbesondere in Lösungen hergestellt werden.

[0071] Fig. 1 zeigt für verschiedene, auf der X-Achse variierte T1-Zeiten (TR = Antwortzeiten in msec) die jeweiligen für eine MRT-Diagnose zugrundeliegenden Signalintensitäten in Wasser. Die Kreise zeigen die Signalintensität ohne Kontrastmittelzugabe, die Dreiecke stellen die Signalintensität bei Zugabe eines Kontrastmittels mit einem 0,001 Gewichtsprozentanteil von Neodymophosphatnanopartikeln dar, die erfindungsgemäß hergestellt wurden. Die Rautensymbole zeigen die Intensität bei einem Gewichtsprozentanteil von 0,01%, die Vierecke zeigen die Signalintensität bei einem Gewichtsprozentanteil von 0,1% und die Kreuze die Signalintensität bei einem Gewichtsprozentanteil von 1%. Wie aus einem Vergleich über verschiedene T1-Zeiten hervorgeht, bewirkt die 1%ige Zugabe über den gesamten T1-Bereich hinweg eine Steigerung, die zwischen 100 und 200% liegt. Wie ebenfalls aus der Zeichnung hervorgeht, bewirkt schon eine geringfügige Zugabe von 0,001 Gewichtsprozent eine erhebliche Verstärkung der Signalintensität von jedenfalls mehr als 20%.

[0072] Mit Gadoliniumphosphatnanopartikeln lassen sich noch höhere Werte der Signalverstärkung erreichen. Im folgenden werden eine Reihe von Herstellungsverfahren offenbart, die für beispielhaft ausgewählte Verbindungen stehen. Dazu sei angemerkt, daß der Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung nicht auf diejenigen Substanzen oder auf die erfindungsgemäße Verwendung derselben begrenzt ist, deren Herstellungsverfahren hiernach folgend explizit angegeben ist. Vielmehr kann ein erfindungsgemäßer Erfolg erreicht werden durch systematische Variation der Zusammensetzung von erfindungsgemäßen Nanopartikeln mit Metallionen, die paramagnetisch sind, und insbesondere mit Seltenerdelementen, sowie der folgenden Liste von "Gegenionen", die zusammen eine Kristallstruktur ausbilden, die den oben genannten, vorteilhaften Gesichtspunkten genügt:

[0073] Als Gegenionen können Borate, Aluminate, Gallate, Silicate, Germanate, Phosphate, Halophosphate, Oxide, Arsenate, Vanadate, Niobate, Tantalate, Sulfate, Wolframate, Molybdate, Halogenide und Nitride verwendet wer-

den.

**[0074]** Es folgt die Offenbarung beispielhaft ausgewählter Herstellungsverfahren für verschiedene Nanopartikeltypen:

#### 1. Synthese von GdPO<sub>4</sub> Nanopartikeln

**[0075]** Vor der eigentlichen Synthese werden 1,176 g (12 mmol) H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> mit 7,5 ml tetraglyme (Tetraäthylenglykoldimethylether) versetzt und verschlossen 12 Stunden lang gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist.

**[0076]** Danach werden 3,71 g (10 mmol) GdCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O in ca. 6 ml MeOH gelöst.

**[0077]** Anschließend wird das gelöste Salz in einen 250 ml Kolben gegeben und mit 100 ml Trisethylhexylphosphat versetzt. Das MeOH wird dann vorsichtig im Vakuum bei RT abgezogen. Anschließend wird das Kristallwasser bei 30°C im Vakuum abdestilliert, bis die Lösung keine Blasen mehr bildet. Danach wird der Kolben mit Stickstoff (N<sub>2</sub>) belüftet und 15,7 ml (36 mmol) Trioctylamin zu der Lösung gegeben. Anschließend wird das Phosphorsäure/Tetraglymegemisch vollständig zugegeben, die Apparatur verschlossen und unter Stickstoff ca. 40 h auf 473 Kelvin erhitzt.

#### Aufarbeitung

**[0078]** Die abgekühlte Lösung mit Methanol versetzen, zentrifugieren und dekantieren. Den Niederschlag vorsichtig mit analysereinem Methanol waschen, trocknen (keine hohen Temperaturen) und auswiegen.

#### 2. Synthese von GdTbO<sub>4</sub> Kolloide

Vorschrift zur Herstellung von K<sub>8</sub>Ta<sub>6</sub>O<sub>19</sub> · 16 H<sub>2</sub>O (Mw = 1990,07 g/mol)

**[0079]** Ofen auf 773 K vorheizen. 25 g KOH und 5 g Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub> in einen Silbertiegel füllen und 30 min im Ofen zudeckt (Ag-Blech) erhitzen (bis zum klaren Schmelzfluß!). Währenddessen 500 ml dest. Wasser zum Sieden erhitzen. Den Tiegel aus dem Ofen nehmen, abkühlen lassen, und den Schmelzkuchen mehrmals mit wenig heißem Wasser (insgesamt etwa 50–100 ml, wenn es reicht) auslaugen. Die Lösung dabei in eine PE-Flasche (kein Glas!) füllen. Die Lösung durch ein Faltenfilter und Plastiktrichter in eine PE-Flasche filtrieren. Zum Ausfällen des Produktes die Lösung mit dem gleichen bis vierfachen Volumen an Ethanol (technisches funktioniert) versetzen. Die überstehende Lösung dekantieren, falls nötig nach Zentrifugation. Den Niederschlag noch zweimal in ca. 0,1 M KOH auflösen und mit Ethanol ausfällen. Auf Filterpapier im Exsikkator (Kieselgel) trocknen und in eine Flasche füllen. (100% Ausbeute = 7,5 g nicht erreichbar wegen KTaO<sub>3</sub>-Bildung).

#### Vorschrift für GdTbO<sub>4</sub>

**[0080]** 2,116 g (5 mMol) Gd(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 5 H<sub>2</sub>O in 20 ml Wasser lösen und zu 14 ml 1 M KOH in einem Teflon-Autoklavengefäß geben. 1,66 g K<sub>8</sub>Ta<sub>6</sub>O<sub>19</sub> · 16 H<sub>2</sub>O (5 mMol Ta) und 1 ml 1 M KOH in 35 ml Wasser lösen und zur Lanthanid-Lösung geben. Die Lösung im Autoklaven (Teflongefäß) unter Rühren eine Stunde auf 543 K erhitzen. Den Niederschlag abfiltrieren und in 200 ml 0,5 HNO<sub>3</sub> (pH 0,3), die mit 6,87 g Dequest 2010-Lösung (60%ig) (20 mMol) versetzt ist, 60 min rühren. Danach mit mehr als 1 M KOH (bei 1 M ca. 80–200 ml!) auf einen pH-Wert von 12,5 bringen, über Nacht rühren und 10 min bei 4500 U/min zentrifugieren. Den Überstand vollständig abgießen und verwerfen.

**[0081]** Den Niederschlag mit 40 ml Wasser aufrühren und 2 min im Ultraschallbad dispergieren. Anschließend 15 min bei 4500 U/min zentrifugieren und dekantieren (Peptisation?). Den Überstand aufheben. Mit dem Niederschlag das 5 Aufrühren und Abzentrifugieren noch dreimal wiederholen. Anschließend solange mit dest. Wasser waschen, bis Peptisation (= kleine Teilchen lösen sich wieder) einsetzt. Die kolloidale Lösung 60 min bei 12000 g zentrifugieren und den Niederschlag der Nanoteilchen durch Dekantieren vom Überstand trennen.

#### 3. Synthese von GdVO<sub>4</sub>-Kolloide

##### Vorschrift für GdVO<sub>4</sub>

**[0082]** 4,333 g (9,5 mMol) Gd(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 5 H<sub>2</sub>O in 20 ml Wasser lösen und zu 15 ml 1 M NaOH in einem Teflon-Autoklavengefäß geben. 1,820 g Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> · 10 H<sub>2</sub>O (5 mMol) in 35 ml Wasser lösen und zur Lanthanid-Lösung geben. Die 20 Lösung im Autoklaven (Teflongefäß) unter Rühren eine Stunde auf 543 K erhitzen. Den Niederschlag abfiltrieren und in 100 ml 0,5 M HNO<sub>3</sub>, die mit 6,87 g Dequest 2010-Lösung (60%ig) (Monsanto) (20 mMol) versetzt ist, 60 min rühren. Danach mit 1 M NaOH (ca. 40–100 ml!) auf pH 5 25 bringen und den Niederschlag 15 min bei 4500 U/min abzentrifugieren. Anschließend mit dest. Wasser waschen, bis Peptisation (= kleine Teilchen lösen sich wieder) einsetzt. Die kolloidale Lösung 60 min bei 12000 g zentrifugieren und den Niederschlag der Nanoteilchen durch Dekantieren 30 vom Überstand trennen.

#### 4. Synthese von Gd<sub>3</sub>Ga<sub>5</sub>O<sub>12</sub>-Nanoteilchen

**[0083]** 3,89 g (10,4 mmol) Ga(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O, 2,68 g 35 (5,9375 mmol) Gd(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O unter Rühren in 20 ml Wasser auflösen. Diese Lösung auf einen Satz in eine Lösung von 10 ml 25%iges Ammoniakwasser in 40 ml Wasser gießen (nicht umgekehrt!). Der pH-Wert muß größer als 10 40 sein, sonst noch konz. Ammoniak zugeben. Den Niederschlag abzentrifugieren, anschließend dekantieren. Den Niederschlag 5 Mal in 50–100 ml Wasser und anschließend 5 Mal in 50–100 ml Methanol aufrühren, waschen, zentrifugieren und dekantieren. Den dekantierten, aber noch methanolfeuchten Niederschlag zusammen mit 100 ml geschmolzenem 1,6-Hexandiol in eine Rückflußapparatur geben. Unter 45 Vakuum auf 373 K erhitzen, bis alles Methanol und Wasser abdestilliert ist. Mit Inertgas (z. B. Stickstoff oder Argon) belüften und unter Inertgasstrom 16 Stunden unter Rückfluß kochen. Den Ansatz abkühlen lassen und in ein 50 Glas für den Autoklaven überführen. Das Glas in den Autoklaven stellen und mit einer Glaskappe lose verschließen. Zum Wärmetransport 50 ml 1,6-Hexandiol in den Raum 55 zwischen Autoklavenwand und Glas geben. Anschließend Autoklaven schließen, zweimal sorgfältig evakuieren und jeweils mit Stickstoff oder Argon (oder ein anderes Edelgas) 60 befüllen. Schließlich den Autoklaven auf 573 K hochheizen und 4 Stunden bei dieser Temperatur halten. Den Autoklaven abkühlen lassen, dann den Inhalt des Glases in 100–250 ml Isopropanol auflösen. Den Niederschlag abzentrifugieren und mehrmals mit Isopropanol waschen. Anschließend mit dest. Wasser waschen, bis Peptisation (= kleine Teilchen lösen sich wieder) einsetzt. Die kolloidale Lösung 60 min bei 12000 g zentrifugieren und den Niederschlag der Gd<sub>3</sub>Ga<sub>5</sub>O<sub>12</sub> : Tb Nanoteilchen durch Dekantieren 65 vom Überstand trennen.

**[0084]** Die Reaktion funktioniert auch mit 1,4-Butandiol statt 1,6-Hexandiol, aber die Ausbeute an kleinen Teilchen wird schlechter.

5. Synthese von  $Y_3Al_5O_{12}$ : Nd-Nanoteilchen

**[0085]** 4.26 g (20.8 mmol) Aluminiumisopropoxid, 4.15 g (11.875 mmol) Yttriumacetat  $\cdot$  4  $H_2O$  und 215 mg (0.625 mmol) Neodynn(III)acetat  $\cdot$  1,5  $H_2O$  mit 100 ml 1,6-Hexandiol in ein Glas für den Autoklaven überführen. Das Glas in den Autoklaven stellen und mit einer Glaskappe lose verschließen. Zum Wärmetransport 50 ml 1,6-Hexandiol in den Raum zwischen Autoklavenwand und Glas geben. Anschließend Autoklaven schließen, zweimal sorgfältig evakuieren und jeweils mit Stickstoff oder Argon (oder ein anderes Edelgas) befüllen. Schließlich den Autoklaven auf 573 K hochheizen und 4 Stunden bei dieser Temperatur halten. Den Autoklaven abkühlen lassen, den Überdruck ablassen, dann erst öffnen. Den Inhalt des Glases in 100–250 ml Isopropanol auflösen. Den Niederschlag abzentrifugieren und mehrmals mit Isopropanol waschen. Anschließend mit dest. Wasser waschen, bis Peptisation (= kleine Teilchen lösen sich wieder) einsetzt. Die kolloidale Lösung 60 min bei 12000 g zentrifugieren und den Niederschlag der  $Y_3Al_5O_{12}$ : Nd-Nanoteilchen durch Dekantieren vom Überstand trennen.

**[0086]** Die Reaktion funktioniert auch mit 1,4-Butandiol statt 1,6-Hexandiol, aber die Ausbeute an kleinen Teilchen wird schlechter.

## Ende der expliziten Herstellungsbeispiele

**[0087]** Die erfindungsgemäßen Nanopartikel können nach Überführung in die Trägerflüssigkeit ihrer Anwendung zugeführt werden, etwa durch Schlucken oder intravenöse Applikation.

**[0088]** Weiter können die erfindungsgemäßen Nanopartikel auch in Produkte homogen verteilt eingebaut werden, die später sorgfältig auf Inhomogenitäten im Material untersucht werden müssen, um eine absolut zuverlässige Funktion des Produkts zu gewährleisten, z. B. für den Einsatz in der Raumfahrt, Flugzeugbau-, Formel 1- oder Flugzeug-Hochgeschwindigkeitsbereifung.

**[0089]** Ein solches Herstellungsverfahren für zerstörungsfrei prüfbare, und durch einen Form-, insbesondere einen Gußvorgang herstellbare Gegenstände, enthält dann im wesentlichen folgende Schritte:

- a. Bereitstellen einer NMR-tauglichen Werkstoff-Flüssigkeit mit einem Bestandteil, der ein ungepaartes Elektron aufweist – siehe Beschreibung im Stand der Technik-Kapitel, oben – in einer vorgegebenen Menge, z. B. 500 Liter flüssiges Polymer,
- b. Bereitstellen einer vorgegebenen Menge an Trägerflüssigkeit, z. B., 1 Liter zum Polymer passendes Lösungsmittel mit einer vorgegebenen Konzentration von Nanopartikeln, z. B. 5 Gewichtsprozent  $GdPO_4$  Nanopartikel vorherrschend in geringer Größe von etwa 5 Nanometern  $\pm$  10%,
- c. Mischen von Trägerflüssigkeit und Werkstoff-Flüssigkeit, vorzugsweise bis eine homogene Verteilung der Nanopartikel in der Werkstoff-Flüssigkeit vorliegt, und
- d. Formen/Giessen des Gegenstandes.

**[0090]** Der hergestellte Gegenstand kann dann in vorteilhafter Weise gründlich mit NMR-basierter Technik untersucht und "durchleuchtet" werden. Inhomogenitäten im vollen Material fallen dabei auf. So können Luft einschüsse, feine Haar-Risse, etc. verlässlich gefunden werden, und das Produkt vorzugsweise nicht dem bestimmungsgemäßen Einsatz unterzogen werden. Dies erhöht die Sicherheit beim

späteren Einsatz, weil nur Produkte sehr hoher Qualität eingesetzt werden.

**[0091]** Obwohl die vorliegende Erfindung anhand eines bevorzugten Ausführungsbeispiels vorstehend beschrieben wurde, ist sie darauf nicht beschränkt, sondern auf vielfältige Weise modifizierbar.

**[0092]** Wie es sich einem Durchschnittsfachmann auf dem einschlägigen Gebiet der Erfindung erschließen wird, können viele der oben genannten Herstellungsverfahren auf vielfältige Weise abgewandelt werden, um Nanopartikel, insbesondere paramagnetische Nanopartikel mit anderen Bestandteilen zu synthetisieren. Dabei werden bevorzugt die Ausgangsstoffe abgewandelt. So können etwa die kationischen Bestandteile durch Verwendung von Praseodym (PR), Neodym (Nd), Samarium (Sm), Europium (Eu), Terbium (Tb) oder Gadolinium (Gd) (wo vorher nicht vorhanden) variiert werden.

**[0093]** Analog können auch die anionischen Bestandteile gemäß der oben erwähnten Auswahlliste variiert werden, um verschiedene Stoffe zu erhalten. Bis auf wenige Ausnahmen können die Kationenbestandteile mit den Anionenbestandteilen frei kombiniert werden, wie es dem Durchschnittsfachmann aus der Makrowelt der Chemie bekannt ist.

**[0094]** Neben den Kostenvorteilen, die sich aus einer Materialeinsparung ergeben, die aufgrund der erhöhten Kontrastverstärkung eines erfindungsgemäßen Kontrastmittels erzielbar sind, ergibt auch die technisch wenig anspruchsvolle Herstellung von Nanopartikeln einen Kostenvorteil in der Produktion des erfinderischen Kontrastmittels, der von wirtschaftlicher Bedeutung ist.

**[0095]** Desweiteren von Bedeutung insbesondere für die medizinische Anwendung ist die Möglichkeit, verschiedene kontrastverstärkende Elemente zeitgleich einsetzen zu können, von denen man unterschiedliche Kontrast- und Anreicherungseigenschaften kennt oder zukünftig kennenlernen wird. Es lassen sich nunmehr bedingt durch den stabilen Einbau der Ionen in ein Kristallgitter – verschiedene Elemente anwenden, die bislang aufgrund ihrer Toxizität für den Einsatz im Rahmen der med. Diagnostik nicht zur Verfügung gestanden haben.

**[0096]** Auch können je nach Wahl des kationischen Bestandteils zusätzlich zu den paramagnetischen Eigenschaften, die primär Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, auch Fluoreszenz-Leuchteigenschaften der synthetisierten Verbindung hinzukommen. Dies trifft vor allem zu für die Kationenbestandteile Eu, Tb, Sm, Nd, Erbium (Er) und Dysprosium (Dy).

## Patentansprüche

1. Herstellungsverfahren für Nanopartikel und insbesondere paramagnetische Nanopartikel mit Gitterstruktur aus Anionen und Kationenbestandteilen, enthaltend eine Seltenerdverbindung, enthaltend die Schritte:

- a. Herstellen einer wässrigen Lösung des anionischen Bestandteils,
- b. Herstellen einer wässrigen Lösung des kationischen Bestandteils,
- c. Mischen beider Lösungen zu einer Gemischlösung,
- d. Druckerhitzen der Lösung auf eine hohe Temperatur, insbesondere höher als eine Mindesttemperatur von 380 K in einem Autoklaven,
- e. Rühren der Gemischlösung während einer vorgegebenen Zeitdauer bei der hohen Temperatur,
- f. Gewinnen des Niederschlags von der Autoklavenwand,



- g. Lösen des Niederschlags, vorzugsweise in  $\text{HNO}_3$ , die Niederschlagslösung neutralisieren auf einen PH-Wert zwischen 4 und 6, bevorzugt von 5,
- h. den Niederschlag von der Lösung trennen, den Niederschlag waschen bis Peptisation einsetzt,
- i. Zentrifugieren der kolloidalen Lösung, und
- k. Trennen der abgesetzten Nanopartikel vom Überstand.
2. Herstellungsverfahren für Nanopartikel und insbesondere paramagnetische Nanopartikel mit Gitterstruktur aus Anionen- und Kationenbestandteilen, enthaltend eine Seltenerdverbindung, enthaltend den Schritt, als Koordinationsmittel für das Kation eine organische Flüssigkeit, insbesondere einen Phosphorsäureester zu verwenden.
3. Verfahren nach dem vorstehenden Anspruch, enthaltend den Schritt, das Koordinationsmittel in einem mindestens 6-fachen Molüberschuß zu verwenden.
4. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei Metallchloride zur Gewinnung des kationischen Bestandteils des Gitters, Phosphorsäure ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) oder ein Phosphatsalz zur Gewinnung seines anionischen Bestandteils verwendet werden, und ein Säurefänger, bevorzugt ein Amin, besonders bevorzugt Trioctylamin ( $\text{C}_{24}\text{H}_{51}\text{N}$ ) zur Synthese hinzugefügt wird.
5. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei als Lösungsmittel ein Phosphorsäureamid, bevorzugt Hexamethylphosphorsäuretriamid verwendet wird.
6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei als Lösungsmittel ein Phosphoramidoxid, bevorzugt Tris-(dimethylamino)-phosphinoxid verwendet wird.
7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Lösungsmittel Trisethylhexylphosphat verwendet wird.
8. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei als Lösungsmittel ein Trialkylphosphin, bevorzugt Trioctylphosphin (TOP) und/oder ein Trialkylphosphinoxid, bevorzugt Trioctylphosphinoxid TOPO verwendet wird.
9. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei als Lösungsmittel ein Phosphoramid, bevorzugt Tris-(dimethylamino)-phosphin verwendet wird.
10. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei als anionischer Bestandteil des Gitters Verbindungen aus einer folgenden Gruppe verwendet werden: Borate, Aluminate, Gallate, Silikate, Germanate, Phosphate, Halophosphate, Oxide, Arsenate, Vanadate, Niobate, Tantalate, Sulfate, Wolframate, Molybdate, Halogenide und Nitride.
11. Stoff, enthaltend Nanopartikel mit Seltenerdverbindung, insbesondere paramagnetische Nanopartikel, hergestellt mit dem Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche.
12. Stoff, enthaltend paramagnetische Nanopartikel mit Seltenerdverbindung.
13. Stoff nach einem der beiden vorstehenden Ansprüche, enthaltend Nanopartikel in einem Größenbereich von 1 bis 1000 nm, bevorzugt 1 bis 500 nm, noch bevorzugter 1 bis 100 nm, noch mehr bevorzugt 1 bis 20 nm, und am meisten bevorzugt 4 bis 5 nm mit einer Standardabweichung geringer als 30%, bevorzugt geringer als 10%.
14. Stoff nach dem vorstehenden Anspruch, enthaltend eine Phosphatverbindung.
15. Stoff nach Anspruch 12 oder 13, enthaltend Gado-

- liniumphosphatnanopartikel.
16. Stoff nach Anspruch 12 oder 13, enthaltend Neodymophosphatnanopartikel.
17. Stoff nach Anspruch 12 oder 13, enthaltend Europiumphosphatnanopartikel.
18. Trägerflüssigkeit, enthaltend einen vorgebbaren Anteil eines Stoffes nach Anspruch 12 oder 13.
19. Verwendung der Flüssigkeit nach dem vorstehenden Anspruch zur Vermischung mit einer Werkstoff-Flüssigkeit zur Herstellung von form- oder gießbaren Gegenständen.
20. Gegenstand, hergestellt aus einer Werkstoff-Flüssigkeit nach dem dem vorstehenden Anspruch vorausgehenden Anspruch.
21. Herstellungsverfahren für zerstörungsfrei prüfbare, und durch einen Form- oder Gußvorgang herstellbare Gegenstände, enthaltend die Schritte:
- Bereitstellen einer Werkstoff-Flüssigkeit einer vorgegebenen Menge,
  - Bereitstellen einer vorgegebenen Menge an Trägerflüssigkeit nach Anspruch 18,
  - Mischen von Trägerflüssigkeit und Werkstoff-Flüssigkeit, vorzugsweise bis eine homogene Verteilung der Nanopartikel in der Werkstoff-Flüssigkeit vorliegt, und
  - Formen oder Giessen des Gegenstandes.
22. Verwendung von paramagnetischen Nanopartikeln als Kontrastmittel bei kernresonanzbasierten Untersuchungen für die medizinische Diagnose.
23. Verwendung von paramagnetischen Nanopartikeln zur zerstörungsfreien Werkstoffprüfung mit kernresonanzbasierten Untersuchungen.

---

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

---

- Leerseite -

